

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ СЕПСИСА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В данном литературном обзоре представлен анализ и стратегия ведения пациентов с сепсисом различной этиологии. Приводятся критерии диагноза сепсис, тяжелый сепсис, септический шок в соответствии с общепризнанными рекомендациями. Авторы проводят анализ этиологии, патогенеза и клинического течения септического процесса с учетом современных тенденций медицинской науки и практики, подробно описывается тактика ведения пациента в зависимости от клинической ситуации. По данным литературных источников, рассматривается целесообразность назначения коллоидных и кристаллоидных инфузионных сред, вазопрессорных препаратов с учетом критериев эффективности лечения и выживания пациентов. В заключении приводится клинический пример интенсивной терапии пациента с хирургическим сепсисом.

Ключевые слова: сепсис, интенсивная терапия, критерии выживания, вазопрессоры, коллоидные растворы.

O. T. Prasmytski, S. S. Gratchev

SEPSIS INTENSIVE THERAPY

This literature review presents the analysis and strategy of the management of patients with various etiologies sepsis. Sepsis criteria diagnosis, severe sepsis, septic shock, in accordance with generally accepted guidelines. The authors analyze the etiology, pathogenesis and clinical course of sepsis in accordance with modern trends in medical science and practice, describes in detail the tactics for the patient depending on the clinical situation. According to the literature, it is considered the advisability of appointing colloid, crystalloid, vasopressor drugs, taking into account criteria of efficiency of treatment and patient's survival. It concludes with a clinical example of intensive care patients with surgical sepsis.

Key words: sepsis, intensive care, survival criteria, vasopressors, colloidal solutions.

Все более возрастающая актуальность проблемы сепсиса связана с увеличением числа пациентов, высокой летальностью и значительными экономическими затратами на лечение.

Ежегодно в мире регистрируется 1,5 млн пациентов с сепсисом; в США ежегодно более 700 000 случаев в год или 2000 ежедневно. Наблюдается увеличение частоты сепсиса с 82,7 до 240,4 на 100 тыс. жителей. В 20–30% клинических случаях источник не выявлялся. В ОАИТР сепсис встречается с частотой 2–18%. В 50% случаев развивается септический шок [16].

Объяснение причины стремительного возрастания числа зарегистрированных случаев заключается в улучшении диагностики заболевания и в увеличении числа лиц, страдающих различными иммунологическими

нарушениями. Причем возрастающее значение придается так называемым вторичным нарушениям функции иммунной системы, возникающим в результате применения кортикостероидных и цитостатических препаратов при лечении онкологических заболеваний, проведения операций по пересадке органов и др. Определенное значение имеет возрастание числа пациентов с инфекцией вируса иммунодефицита человека.

Ежегодно в мире погибает 500 тыс. пациентов, в США – около 250 тыс. Летальность около 40%, при септическом шоке – 40–80%. Сепсис занимает 13-е место среди всех причин смерти, в США – 10-е место и 2-е в ОАИТР. Нет единого подхода к терапии сепсиса. Обсуждается около 80 схем лечения; применяется около 100 препаратов, из них около 50 используется только в СНГ [3, 4, 16].

Обзоры и лекции

Затраты на лечение одного пациента с сепсисом в стационаре составляют 40–81 тыс. USD, реабилитации – 150 тыс. USD. Стоимость лечения сепсиса в странах Европейского Союза превышает 7,6 млрд в год. Стоимость лечения в 6 раз выше, чем любого другого критического состояния.

В клинической практике термин «сепсис» связывают с генерализацией инфекционного процесса. Клинические исследования сепсиса у различных категорий пациентов привели к появлению большого количества определений и классификаций. В основу многочисленных классификаций были положены различные клинические признаки: течение (молниеносный, острый, подострый, хронический, рецидивирующий), локализация и наличие возбудителя на месте входных ворот (первичный, вторичный, криптогенный), характер входных ворот (раневой, гнойно-воспалительный, ожоговый и др.), локализация первичного очага (акушерско-гинекологический, ангиогенный, уросепсис, пупочный и др.), этиологический признак (грамнегативный, грампозитивный, стафилококковый, стрептококковый, колибациллярный, псевдомонадный, грибковый и т. д.) и другие [2, 7, 8].

Попытки создания единой классификации сепсиса до настоящего времени не увенчались успехом. Однако в начале 90-х годов из-за невозможности на данном этапе развития медицины создания научно обоснованной универсальной классификации сепсиса была предложена классификация, основанная на договорных признаках. Она имеет описательный характер и определяет следующие синдромы: бактериемию, синдром системной воспалительной реакции, сепсис, тяжелый сепсис, септический шок (табл. 1). Эта классификация, несомненно, существенный шаг вперед в разработке унификации определений, используемых в литературе для описания состояний, связанных с сепсисом. Однако она не является идеальной для клинической практики и представляет собой инструмент для единообразия организации, проведения и оценки результатов клинических испытаний новых лекарственных препаратов или методов лечения. Согласно решению консенсусной конференции, определение сепсиса основывается только на клинических критериях и не требует обязательного обнаружения возбудителей в гемокультуре. Сепсис воспринимается как системная реакция на инфекцию. Он выражается в виде тахикардии, тахипноэ, изменения температуры и лейкоцитоза или лейкоцитопении. Тяжелый сепсис (или септический синдром) имеется тогда, когда сепсис осложняется признаками дисфункции органов, такими как лактат-ацидоз, олигурия, гипоксемия или изменение сознания. Септический шок определяют как тяжелый сепсис, сочетающийся с рефрактерной к инфузионной терапии гипотензией [10, 11, 14].

Таблица 1. Клинико-лабораторные признаки синдромов сепсиса (по R. Bone, 1988) [10,11].

Синдром	Клинико-лабораторный признак
Бактериемия	Позитивная гемокультура
Синдром системной воспалительной реакции (ССВО)	Температура тела (более 38 °С или менее 36 °С), тахикардия более 90 ударов в минуту, одышка более 20 в минуту, лейкоцитоз менее 4×10^9 /л или более 12×10^9 /л, либо больше 0,10% незрелых форм
Сепсис	ССВО + документированная инфекция (позитивная гемокультура)
Тяжелый сепсис	Сепсис + органная дисфункция
Септический шок	Сепсис + органная дисфункция + артериальная гипотензия

Напоминающая бактериальный сепсис картина может возникнуть и без наличия первичной микробной инфекции. В этих случаях возникает идентичная картина болезни и ее течения, как вследствие микробной инфекции, так и в результате первично-неинфекционных причин, таких как травма, ожоги, панкреатит или интоксикация. Если в определении иметь в виду неинфекционные причины, то этот синдром предлагается обозначить как синдром системного воспалительного ответа (ССВО, SIRS) (см. табл. 1). В качестве связующего звена между микробным сепсисом и немикробным SIRS (systemic inflammatory response syndrome), предположительно может явиться феномен транслокации бактерий и эндотоксина из кишечника вследствие ишемии кишечника в ходе общего воспалительного процесса. Каждое определение сепсиса только весьма ограниченно отражает многообразие клинической реальности [14, 23].

Сепсис – клинико-патогенетическая форма инфекционного заболевания, при которой либо в связи с тяжелым преморбидным фоном, либо из-за большого количества высокой вирулентности, неестественного пути

проникновения микроба в организм, резистентность последнего настолько сорвана, что микробные очаги воспаления из мест уничтожения, подавления и локализации микроба превращаются в места их бурного размножения и в источники повторных генерализаций.

Этиология сепсиса и септического шока. Основные возбудители сепсиса – бактерии, реже – вирусы, риккетсии, грибы, паразиты.

Характер инфекционного процесса при сепсисе: смешанная бактериальная флора – 25%, грибы (*Candida* и др.) – 1–18%, вирусы – 1–4%, простейшие – 1–3% [12, 34].

Доказано, что в группе микробиологически верифицированных инфекций самая высокая летальность обусловлена грамотрицательными бактериями и грибами. Однако, микробиологическое подтверждение возможно менее чем в половине случаев сепсиса, а установление спектра возбудителей и их резистентности невозможно совсем или растянуто по времени. Поэтому, лечебная тактика инфекционных поражений, особенно в начале лечения, основывается на клинически проявляющихся синдромах [33].

Основные звенья патогенеза сепсиса и септического шока:

В основе понимания патофизиологии сепсиса сегодня находится не возбудитель, а вызванная бактериальным токсином чрезмерная воспалительная реакция организма. В настоящее время полагают, что именно гиперовоспалительная реакция иммунной системы способствует развитию септического шока и поражению органов (легкие, печень, почки, сердце).

Как правило, инфекция может проявляться тогда, когда микроорганизмы проникают через или обходят такие барьеры организма, как кожа или слизистые оболочки. Токсические бактериальные продукты попадают в циркуляцию, после чего активируют системные защитные механизмы. К ним относятся система комплемента и каскад свертывания, а также клеточные компоненты крови: нейтрофилы, моноциты, макрофаги и клетки эндотелия. Активированные клетки продуцируют медиаторы, которые инициируют и поддерживают воспалительную реакцию. К таким медиаторам относятся цитокины (фактор некроза опухоли – ФНО), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и др., кинины, метаболиты арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов и оксид азота. Гиперовоспалительная реакция организма (ССВО) может вместе с микробными токсинами привести к повреждению клеток, нарушению перфузии и в итоге к шоку, полиорганной недостаточности и смерти. Провоспалительные цитокины играют защитную роль, поскольку обеспечивают рекрутирование в очаг инфекции дополнительного количества эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов), стимулируют их фагоцитарную, бактерицидную активность и индуцируют запуск антигенспецифического ответа, что в совокупности способствует элиминации патогена. Эффективность этого процесса определяется его адекватностью [8, 29].

Таким образом, в основе патогенеза сепсиса находятся:

1. Локальная продукция цитокинов в ответ на действие микроорганизмов.
2. Выброс малого количества цитокинов в системный кровоток.
3. Генерализация воспалительной реакции – периоды гипервентиляции и «иммунного паралича».

Схема патогенеза септического шока выглядит следующим образом (рис. 1) [14]:

Во избежание избыточных проявлений системного воспаления вслед за SIRS в организме включаются механизмы негативного контроля, опосредованные продукцией противовоспалительных цитокинов и растворимых ингибиторов провоспалительных цитокинов. Для обозначения данного состояния R. Bone в 1996 г. предложил использовать акроним CARS, или синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (compensatory anti-inflammatory response syndrome) (рис. 2) [10, 11].

Современные определения сепсиса согласно рекомендациям 2013 г. (Surviving Sepsis Campaign, 2013), рассматриваются только как: Сепсис = инфекция + ССВО [14].

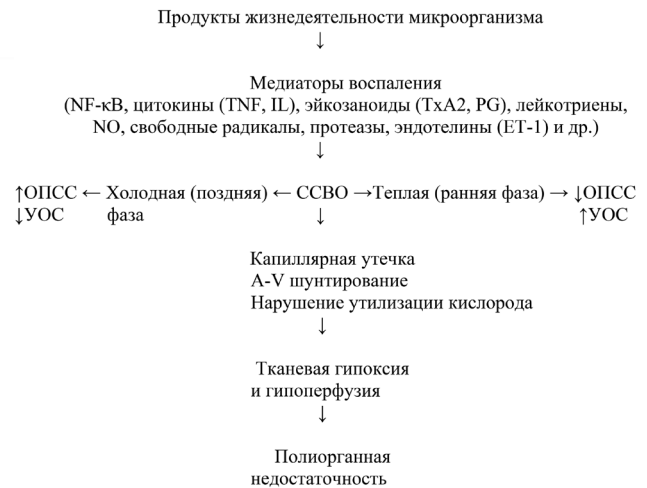


Рис. 1. Схема патогенеза сепсиса

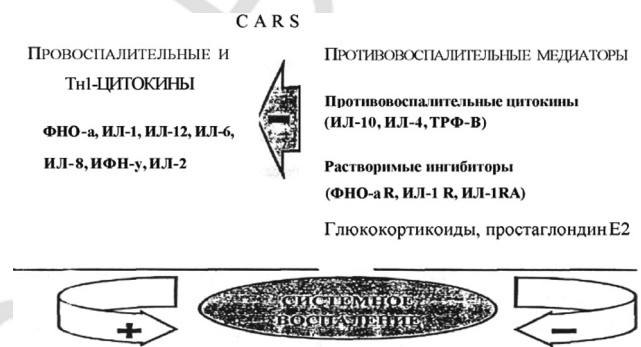


Рис. 2. Цитокины в развитии системной противовоспалительной реакции [11]

ССВО – это два и более из следующих симптомов, возникших в течение 24 час.

1. ЧСС > 90 ударов в мин.
2. ЧДД > 20 в мин., или PaCO₂ < 32 мм рт. ст. при спонтанном дыхании или потребность в ИВЛ.
3. Количество лейкоцитов > 12 × 10⁹/л или < 4 × 10⁹/л, либо > 10% незрелых форм.

При сбалансированном течении CARS подавляет системную воспалительную реакцию и приводит к восстановлению гомеостаза. При чрезмерной выраженности или пролонгированном течении, CARS вызывает развитие глубокой иммунодепрессии, что обычно клинически проявляется хронизацией или диссеминацией инфекции, присоединением нозокомиальной микрофлоры, нарушением процессов репарации, утяжелением эндотоксикоза и формированием поздней полиорганной недостаточности, что в совокупности предопределяет летальный исход.

Таким образом, на сегодняшний день к **диагностическим критериям сепсиса** будут относиться [1, 2, 4, 6, 14]:

Общие параметры:

- Гипертермия > 38,3 °С.
- Гипотермия < 36 °С.
- Тахикардия > 90 в мин. или более чем в 2 раза превышающая возрастную норму.
- Выраженный отек или положительный гидробаланс > 20 мл/кг/сут.
- Гипергликемия > 7,7 ммоль/л в отсутствие диабета.

Таблица 2. Критерии органной дисфункции при сепсисе

ЦНС	Оценка по шкале Глазго < 13–14 баллов
Дыхательная система	Гипоксемия – PaO ₂ /FiO ₂ < 300 или SaO ₂ < 90–92%
Печень (2 и более из следующих признаков)	1. Билирубин >43 мкмоль/л, 2. ↑аланинаминотрансферазы >100 Ед., 3. МНО >1,5, или протромбиновое время в 1,5 раза выше нормы, или ПТИ < 60%
Мочевыделительная система	Диурез < 0,5 мл/кг/ч в теч. 2 ч. или повышение креатинина в 2 раза выше своего исходного значения
Свертывающая система (2 и более из следующих признаков)	1. Число тромбоцитов < 75 × 10 ⁹ /л или их ↓на 50% от исходного значения за последние сутки, 2. МНО >1,5, или протромбиновое время в 1,5 раза выше нормы, или ПТИ < 60%, 3. положительные тесты паракоагуляции (D-димер >0,5 мкг/мл, ПДФ >10 мкг/мл)
Метаболическая дисфункция	BE < -5,0 ммоль/л, лактат плазмы >N (>2 ммоль/л)
ЖКТ	Острые язвы, парез, панкреатит

Параметры воспаления:

- Лейкоцитоз >12 × 10⁹ /л.
- Лейкопения < 4 × 10⁹ /л.
- Сдвиг лейкоцитарной формулы влево на 10% и более.
- С-реактивный белок >N в 2 раза и более.
- Прокальцитонин >N в 2 раза и более.

Тяжелый сепсис – это сепсис в сочетании с недостаточностью более чем двух органых систем (полиорганная недостаточность ПОН, табл. 2) [7, 20].

Для оценки тяжести сепсиса и прогноза было предложено множество прогностических шкал. В том числе так называемая концепция PIR0 [32]. Она включает в себя множество факторов: Predisposition, Infection, Response, **Organ dysfunction**; т. е. **предрасположенность, инфекция, реакция воспаления (ответ) и органная дисфункция**. К факторам предрасположенности относят: генетические факторы, иммунный дисбаланс, сопутствующая патология, пожилой возраст, мужской пол, неблагоприятные социально-экономические факторы. Каждый из указанных факторов оценивается в баллах. Например, P₀I₃R₂O₁ – 0 + 3 + 2 + 1 = 6. Чем больше сумма баллов, тем выше тяжесть сепсиса и, соответственно, летальность [32].

Септический шок рассматривается как тяжелый сепсис с гипотензией, неустраняемой инфузионной терапией [14].

Гипотензия – это ситуация, когда АДсист. составляет менее 90 мм рт. ст. или АДср. менее 70 мм рт. ст. в течение 30 мин, несмотря на адекватную инфузионную терапию (раствор Рингера 1–2 литра до нормализации ЦВД) [20, 23, 31].

Либо возникает потребность в вазопрессорной поддержке для поддержания нормальных показателей АД:

- норадреналин > 0,05 мкг/кг/мин (препарат первого выбора для поддержки гемодинамики при септическом шоке), или
- адреналин > 0,05 мкг/кг/мин; или
- мезатон > 0,5 мкг/кг/мин; или
- вазопрессин 0,01–0,05 Ед/мин; или
- допамин > 5 мкг/кг/мин (в настоящее время не рекомендован в большинстве ситуаций, т. к. резко возрастает риск развития аритмий!).

Для своевременной диагностики проявлений септического процесса **лабораторные исследования** должны включать следующие компоненты:

- подтверждение инфекционной природы ССВО – прокальцитонин (специфический маркер) или С-реактивный белок (низкая специфичность) [21];
- пресепсин [28].

Пресепсин – это гуморальный белок (sCD14), выделяемый в циркуляцию фагоцитами при фагоцитозе. Фактически белок sCD14 – это маркер ответа моноцитов на действие липополисахарида клеточной стенки бактерии. В целом, повышение уровня sCD14 в крови связано с тяжестью воспаления и развитием септического шока. Таким образом, он может служить новым высокоспецифичным и высокочувствительным маркером сепсиса, поскольку раньше и быстрее, чем другие известные маркеры, отражает его динамику.

Определение уровня пресепсина весьма эффективно для ранней диагностики сепсиса и тяжести септического шока, его мониторинга и прогнозирования неблагоприятных исходов. Уровни пресепсина связаны с тяжестью сепсиса и пригодны как ранней диагностики сепсиса, так и для мониторинга его динамики и оценки рисков неблагоприятных исходов. Есть данные, что пресепсин может быть предиктором 30-дневной летальности при сепсисе [28].

- посев крови (стерильная венопункция дважды с интервалом в 30 мин), а также посевы перитонеальной жидкости, мокроты, раневого содержимого и т. д. [14];

- общие анализы крови и мочи, тромбоциты, сахар, газы крови (при ЧД > 20 в мин., SaO₂ < 90% или потребности в ИВЛ), белок, билирубин, трансаминазы, электролиты, мочевины, креатинин, амилаза, коагулограмма с тестами паракоагуляции [14];

- при индексе оксигенации PaO₂/FiO₂ < 300 или SaO₂ < 90% показана R-графия легких.

Различают следующие фазы септического шока [14]:

Гипердинамическая («теплая»): характеризуется повышением температуры тела, ударного объема сердца (УОС), снижением ОПСС, открытием артериовенозных шунтов;

Гиподинамическая («холодная»): снижение температуры тела, УОС, возрастание ОПСС.

Более 90% сепсиса лечится в условиях реанимационных и хирургических отделениях [10,11].

Лечение сепсиса: общий подход (рекомендации Surviving Sepsis Campaign (2013) позволяют обеспечить определенный стандарт терапии больных с сепсисом [14, 23].

Схема интенсивной терапии шока [13, 14, 20]:

Концептуальная смена патофизиологического понимания септического синдрома находит свое отражение также в изменении терапевтического подхода, который теперь, помимо антимикробных мер, включает иммунную модуляцию разрегулированных защитных реакций.

К стандартной стратегии терапии сепсиса относятся раннее введение антибиотиков, хирургическое вмешательство для санирования очага инфекции, ранняя инфузионная и детоксикационная терапия (диализ, плазмаферез, гемосорбция, механическая вентиляция) и использование вазоактивных медикаментов [14].

Первоочередные меры:

Респираторная терапия – кислородотерапия, при ОРДС – ИВЛ [14, 15].

Особенности ИВЛ при сепсисе:

- профилактика волюмотравмы – $DO = 6$ мл/кг массы тела;
- профилактика баротравмы – $P_{плато} < 30$ см H_2O ($P_{пик} < 35$ см H_2O);
- профилактика ателектотравмы – оптимальное ПДКВ (возможны более высокие уровни ПДКВ у пациентов с умеренным и тяжелым ОРДС);
- рекрутмент альвеол при рефрактерной гипоксемии;
- положение пациента на животе (пронпозиция) при тяжелом ОРДС с $PaO_2/FiO_2 < 100$ мм рт. ст.

Коррекция гемодинамики [13, 18, 20]:

Восстановление пациента при тяжелом сепсисе или индуцированной сепсисом недостаточной перфузии ткани (гипотензия или лактат – ацидоз) должно начаться немедленно, как только синдром диагностирован, и не должно быть отсрочено, ожидая поступления в ОИТР. Повышенный плазменный уровень лактата идентифицирует недостаточную перфузию ткани у пациента высокого риска, который еще не гипотензивен []. В течение первых 6 часов лечение целями восстановления индуцированной сепсисом недостаточной перфузии тканей должны быть все следующие параметры, как единая часть лечебного протокола:

- Центральное венозное давление (ЦВД, CVP) 8–12 mmHg;
- Среднее артериальное давление (САД, MAP) > 65 mmHg;
- Диурез $\geq 0,5$ мл/кг*час.

Инфузионная терапия. Показана при гипотензии и лактате >4 ммоль/л. Введение большого количества жидкости, способствующей восстановлению выделительной функции у пациентов с подозрением на гиповолемию, следует осуществлять со скоростью 500–1000 мл кристаллоидов или 300–500 мл коллоидов в течение 30 минут. Указанную схему допустимо повторить, основываясь на ответе организма (увеличение артериального давления и диуреза) и переносимости лечения (отсутствие признаков внутрисосудистой перегрузки объемом) [9, 13, 18, 19].

Целевые установки:

- $Ad_{ср.} = 65–90$ мм рт. ст., если $Ad_{ср.} < 65$ мм рт. ст. следует подключить вазопрессоры; если $Ad_{ср.} > 90$ мм рт. ст. – вазодилататоры;

- ЦВД = 8–12 мм рт. ст., при гиповолемии – кристаллоиды по 500 мл каждые 30 мин;

- диурез $> 0,5$ мл/кг/ч;

- если $ScvO_2 < 70\%$ и $Ht > 30\%$ – добутамин. Если $Ht < 30\%$ – эр. масса.

- при ОРДС – ограничение объема инфузии.

Коллоидные растворы:

Препараты ГЭК влияют на функцию почек в зависимости от молекулярной массы, уровня очищения препарата, использованной дозы и периода введения. В разных многоцентровых рандомизированных исследованиях было показано, что HES у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком был независимым фактором повреждения почек с механизмом осмотического нефроза. Данные работы относились к препаратам старого поколения (высокомолекулярным). Новое поколение HES (130/0,4) не увеличивает риск повреждения почек. Это подтверждено наблюдением за пациентами с почечной недостаточностью средней степени (клиренс креатинина 50,6 мл/1,73 м²). Таким образом, нельзя сравнивать препараты разных поколений, т. к. известно, что новые препараты более безопасны. В группе пациентов с нормально функционирующими почками HES (200/0,5; 70/0,5; 130/0,4) можно использовать без проблем. Препаратом выбора у пациентов с почечной недостаточностью и у кардиохирургических пациентов является HES (130/0,4), т. к. нет убедительных данных, свидетельствующих об отрицательном влиянии на функцию HES третьего поколения. Среди известных препаратов ГЭК, препарат типа HES (130/0,4) является наиболее безопасным, однако достаточного количества исследований для подтверждения отсутствия нефротоксичности нет [16, 17, 19].

Консенсус европейского общества интенсивной терапии по применению коллоидов 2012 установил следующие показания для их назначения, в том числе и при сепсисе [5, 14, 16, 25, 26]:

1. ГЭК с массой 200 и более кДа, со степенью замещения $> 0,4$ не рекомендуются при лечении пациентов с сепсисом, а также при высоком риске развития почечной недостаточности (возраст, сепсис, кардиохирургия, применение радиологического контраста).

2. Считается, что применение ГЭК 130/0,4 при сепсисе, кровопотере повышает угрозу развития почечной недостаточности – их назначают только в конкретных ситуациях, а не в качестве стандартной процедуры.

4. Указывается на возможность использования альбумина в период выхода из септического шока.

5. Предложено не применять растворы желатина у пациентов с риском развития почечной недостаточности, и не рекомендуется использовать растворы желатина и ГЭК у доноров органов.

6. Рекомендованная доза ГЭК 200: 10 мл/кг, суммарная – 10–30 мл/кг. Для ГЭК 130 рекомендованная доза – 10–15 мл/кг, суммарная 15–50 мл/кг.

Вазопрессорная поддержка [12, 13, 18]:

Терапия с вазопрессорными средствами должна быть начата в тот момент, когда соответствующей инфузионной нагрузки недостаточно для восстановле-

□ **Обзоры и лекции**

ния адекватного артериального давления и органной перфузии. Экстренная вазопрессорная терапия также может потребоваться срочно, по жизненным показаниям и для поддержания перфузии на фоне жизнеугрожающей гипотензии, даже, когда соответствующее жидкостное возмещение продолжается и гиповолемия еще не до конца скорректирована.

Целевые показатели в данном случае:

- поддержание АД_{сред.} > 65 мм Нг;
- препарат выбора – **норадреналин**;
- при сохраняющейся гипотензии – адреналин;
- если неэффективны норадреналин и адреналин – вазопрессин в дозах > 0,03–0,04 ед/мин.
- всем пациентам, требующим вазопрессорной поддержки, должен быть установлен артериальный катетер для инвазивного мониторинга АД и, желательнo, для мониторинга МОК.

Инотропная поддержка [13]:

В настоящее время для лечения септического шока рекомендуется лечение препаратами смешанного типа – *norepinephrine*, *dopamine*. Когда существует возможность для мониторинга МОК в дополнение к АД, рекомендуется вазопрессор (типа *norepinephrine*) и препарат инотропного действия (типа *dobutamine*). Данные средства могут использоваться раздельно, достигая определенных целей по уровням среднего артериального давления и МОК.

Добутамин допустимо вводить до 20 мкг/кг/мин. на фоне дисфункции миокарда (повышена преднагрузка, снижен МОК) или сохраняющейся гипоперфузии, несмотря на достижение адекватных ОЦК и АД.

Глюкокортикоиды [30]:

При рефрактерном септическом шоке и адреналовой недостаточности – в течение 5–7 сут. гидрокортизон 200 мг/сут. в/в (инфузия 10 мг/час для снижения частоты гипергликемии и гипернатриемии). Снижение дозировок при разрешении шока. При отсутствии шока, кортикостероиды не должны использоваться для лечения сепсиса. Стероиды также не показаны у взрослых при тяжелом сепсисе и шоке, если с помощью инфузионной терапии и вазопрессоров удается стабилизировать гемодинамику (в противном случае наблюдается рост инфекционных осложнений и ухудшение исхода при госпитальной пневмонии).

Препараты и компоненты крови [13, 14, 19, 22, 27]:

После устранения гипоперфузии тканей и при отсутствии отягчающих обстоятельств (значимая патология коронарного кровотока), острого кровоизлияния

или молочнокислого ацидоза, следует выполнить трансфузию эритроцитарной массы в том случае, когда гемоглобин уменьшен до 70 г/л и ниже, добиваясь увеличения гемоглобина до 70–90 г/л. Хотя оптимальный гемоглобин для пациентов с тяжелым сепсисом не был специально исследован, требования к Переливаниям в Критической Медицине (Transfusion Requirements in Critical Care – TRICC) диктуют гемоглобин 7–9 г/дл (70–90 г/л), поскольку он адекватен для большинства пациентов в критическом состоянии.

Лечение инфекции:

Ранняя (до 12 ч с момента постановки диагноза) санация очага инфекции (подчеркивается диагностическая роль УЗИ, КТ, Rg, других методов). Отсроченное вмешательство при панкреонекрозе (после демаркации жизнеспособных и некротизированных тканей). Обязательна предшествующая стабилизация гемодинамики и газообмена.

Антибиотики [14, 21]:

■ Максимально ранняя антибиотикотерапия. При септическом шоке задержка на 1 час с момента гипотензии или назначения неадекватного антибиотика увеличивает летальность на 7,6%.

■ Бактериологические посевы: посевы берут перед введением антибиотика. При повышении температуры посевы крови объемом 20–30 мл производят трижды в сутки.

■ Эмпирическая антибиотикотерапия. Назначаются антибиотики широкого спектра, учитывая эпидемиологические данные. Необходимо перекрыть спектр Гр «+», Гр «–» бактерий, иногда грибки (табл. 3).

■ Доза антибиотиков – максимальная, потому что при сепсисе проникновение в ткани снижается вследствие обширной инфузии, введения катехоламинов, увеличения почечного кровотока (деэскалационная схема назначения антибактериальных препаратов).

■ Основной способ введения антибиотиков – внутривенный (100% абсорбция). Формы введения: разовые дозы, постоянная инфузия или продолжительное введение (в основном около 3 час.) с дозой насыщения. *Не должны использоваться* – введение антибиотиков в брюшную или плевральную полости, эндолимфатическое введение, внутриартериальное введение, введение в дренажные трубки.

■ Деэскалационная терапия – раннее эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра корректируется сменой на препараты более узкого спектра на основании результатов бактериологического исследования (табл. 4).

Таблица 3. Пример стартовой терапии сепсиса

Предполагаемый источник сепсиса	Препарат
Неизвестный	Цефалоспорины III–IV + метронидазол, карбапенемы, фторхинолоны + метронидазол или клиндамицин, моксифлоксацин
Нозокомиальные у пациентов без нейтропении	Цефалоспорины III–IV + метронидазол, защищенные пенициллины + аминогликозиды II–III, сульбактам, меропинем
Нозокомиальные у пациентов с нейтропенией	Тикарциллин + аминогликозиды II–III, меропинем + аминогликозиды II–III, цефепим + аминогликозиды II–III
У пациентов с в/в катетерами и имплантированными протезами	Ванкомицин + рифампицин, линезолид, все перечисленные + флуконазол

Таблица 4. Ориентировочные дозы антибактериальных препаратов и кратность их введения [14, 21]

Препарат	Доза и кратность введения
Оксациллин	Внутривенно по 2,0 каждые 4 ч
Амоксициллин	Внутривенно по 1,2 каждые 6–8 ч
Ампициллин/сульбактам	Внутривенно 12 г/сут. в 3–4 введения
Цефотаксим	Внутривенно по 2,0 через 4–6 ч
Меропинем	Внутривенно, капельно в течение 30 мин, в 100 мл 0,9% NaCl 2,0, 3 р/с
Ципрофлоксацин	Внутривенно, 0,6 2 р/с, медленная инфузия
Линезолид	Внутривенно 0,6 г/с в 2 приема
Метронидазол	Внутривенно 0,5 3 р/с, медленная инфузия (30–60 мин)

■ Новые подходы к дозированию антибиотиков: увеличение дозы препарата, увеличение длительности применения не менее 10–14 дней, отмена через 4–7 дней после нормализации температуры тела и устранения очага инфекции, пролонгированная инфузия, постоянная инфузия.

При отсутствии клинико-лабораторных признаков улучшения состояния больного через 3–4 суток адекватной антибактериальной терапии следует прежде всего думать не о смене режима антибиотикотерапии, а о неадекватной хирургической санации или формировании альтернативных очагов инфекции (нозокомиальная пневмония, ангиогенная инфекция и т. п.).

■ Ранняя диагностика инфекции.

Посевы и определение резистентности микрофлоры к антибиотикам. Инфекция подтверждена результатами посевов лишь в 55–70% случаев.

Правила забора крови для микробиологического исследования: проводить до антибиотикотерапии, непосредственно перед введением АБ, использование периферической вены, дважды обработка поля йодом (1 мин) или 70% спирт, отдельный шприц, дополнительно забор крови из сосудистых катетеров (48 ч). Если микроорганизм из крови и инфекционного очага один и тот же – этиология доказана.

Полимеразная цепная реакция, позволяющая идентифицировать микроорганизмы путем анализа ДНК.

Нозокомиальная (внутрибольничная) инфекция – 9% госпитализированных больных. Спектр возбудителей разнообразен.

Грам (–): *Acinetobacter baumannii* – раневая инфекция, вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), *Pseudomonas aeruginosa* – ВАП, уроинфекция, раневая инфекция, бактериемия, *Enterobacteriaceae*, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) – бактериемия.

Грам (+): Метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) – ВАП, бактериемия, раневая инфекция, ванкомицин-резистентный *Enterococcus faecium*.

Грибы (*Candida*, *Aspergillus* и др.) – причина сепсиса в 1–18% случаев (гематология, иммуносупрессия, контаминация воздуха, воды, продуктов). Симптомами кандидемии являются: лихорадка на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия, папулезная сыпь – 10–15%, боли в мышцах в покое, может быть поражение любого органа: эндофтальмит – исследование глазного дна, кандидоз легких.

Противогрибковая терапия

Терапия профилактическая – проводится больным с большим риском без признаков кандидоза с целью снижения инфицирования (иммуносупрессия – стероиды в течение 3-х дней до ОРИТ или иммуносупрессоры в течение 7 дней до ОРИТ, операции, реоперации с нарушением целостности ЖКТ).

Терапия эмпирическая у пациентов с возможным инвазивным микозом (лихорадка не реагирует на лечение антибиотиками), с целью уменьшения возможности заражения. Это стратегия дорогостоящая и несовершенная.

У гемодинамически стабильных пациентов без полиорганной дисфункции при эмпирической терапии назначают флуконазол. При системном кандидозе первая доза 800–1200 мг/сут., далее 400 мг/сут. При нестабильной гемодинамике и большой вероятности резистентности штаммов к флуконазолу рекомендуется назначение эхинокандинов – микафунгин, одноразовая доза 100 мг.

Общая терапия

■ Контроль метаболизма: устранение метаболического ацидоза, коррекция электролитных нарушений, коррекция гипергликемии.

■ Антикоагулянты. Профилактика тромбозов осложненных низкомолекулярными гепаринами более эффективными по сравнению с нефракционированными. При тяжелом сепсисе – комбинация гепаринов и пневмокомпрессии нижних конечностей.

■ Искусственное питание. Потребность 30 ккал/кг/сут. Первые 7 сут. – обеспечение 60–70% от целевой потребности. Предпочтителен ранний пероральный прием пищи или энтеральное питание (по сравнению с голодом или внутривенным назначением глюкозы) до 500 ккал/сут. в течение 48 ч после диагностики тяжелого сепсиса/септического шока [24].

■ Профилактика острых язв ЖКТ. Назначение H₂-блокаторов или блокаторов протонной помпы при риске желудочно-кишечных кровотечений (коагулопатия, ИВЛ более 48 ч, гипотензия).

■ Почечная заместительная терапия – терапия органной дисфункции. Продленная низкообъемная гемофильтрация (20–25 мл/кг/ч) – экстракорпоральная детоксикация и оптимальная регуляция гидробаланса у гемодинамически нестабильных пациентов, высокообъемная гемофильтрация (сложнее технически), сорбционные методики – селективная адсорбция эндотоксина, плазмаферез.

□ **Обзоры и лекции**

■ Иммуноглобулины не рекомендованы для взрослых пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Представленную выше схему интенсивной терапии пациента с сепсисом целесообразно представить на *клиническом примере*:

В хирургическое отделение многопрофильного клинического стационара был доставлен пациент Н., мужчина 33 лет с жалобами на боль, отек, припухлость обеих голеней и правого плеча, повышение температуры до 38,5–39,3 °С в течение 5 суток с момента поступления в стационар. Из анамнеза известно, что описанное состояние пациент связывает с хроническим внутривенным употреблением наркотических средств. Пациент указал, что болен вирусным гепатитом С.

Из представленных медицинских документов пациента стало известно, что за 3,5 месяца до поступления в указанную клинику, пациент в течение 21 суток находился в другом стационаре с диагнозом: Инфекционный эндокардит с преимущественным поражением правых отделов сердца (вегетации на трикуспидальном клапане), острый, ассоциированный с внутривенным введением наркотических препаратов. Тяжелое течение.

Фоновое заболевание – ВИЧ-инфекция (стадия требует уточнения). Хронический гепатит С, минимальной степени активности. Хроническая наркотическая зависимость. ХСН, Н I.

Осложнение: Вторичная двусторонняя полисегментарная пневмония. Средней степени тяжести. ДН 1.

По данным ЭХО-КГ, выполненной во время предыдущей госпитализации, у пациента имелась митральная регургитация 2 степени, трикуспидальный клапан уплотнен, имеются вегетации, трикуспидальная регургитация 2 степени. По данным рентгенографии ОГК имелась пневмония в нижней доле правого легкого (S9-S10), вызванная *S. aureus*.

При поступлении в хирургический стационар состояние расценено как средней тяжести. Пациент был госпитализирован в хирургическое отделение с диагнозом: Постинъекционные флегмоны обеих голеней и правого плеча. Данные ОАК при поступлении: лейкоциты – $10,5 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 6%, сегментоядерные – 82%, лимфоциты – 5%, моноциты – 6%, Нв – 117 г/л, Эр – $3,97 \cdot 10^{12}$ /л. В день поступления пациенту было выполнено вскрытие и дренирование флегмон под общей внутривенной анестезией. Помимо инфузионной терапии в объеме 500 мл кристаллоидных растворов, в схему лечения были включены трамадол, цефотаксим и метронидазол.

На 3-и сутки пребывания в стационаре состояние пациента оценивается как тяжелое. Пациент в сознании, активен, однако имеется одышка при нагрузке, кашель при нагрузке, повышение температуры тела до 39–39,5 °С к вечеру. АД – 100/60 мм рт. ст. ЧСС = Ps = 106/мин. На ЭКГ-мониторе синусовый ритм. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные, слабый систоло-диастолический шум над областью верхушки сердца и в проекции трикуспидального клапана. По данным лабораторных обследований в ОАК

лейкоциты – $12,5 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 10%, сегментоядерные – 72%, лимфоциты – 6%, моноциты – 12 %, Нв – 105 г/л, Эр – $3,17 \cdot 10^{12}$ /л, Тг – $190 \cdot 10^6$ /л. БАК – общий белок 49,8 г/л, альбумин – 19 г/л, мочевина – 25 ммоль/л, креатинин – 286 мкмоль/л, С-РБ – 177,67 ЕД, АсТ – 66,3 ЕД, АлТ – 42,9 ЕД, КФК – 837 ЕД, Na – 126 ммоль/л, К – 3,96 ммоль/л, Cl – 95,83 ммоль/л. ИФА-ВИЧ – анализ оставлен для дальнейших исследований. Из ран отмечается обильное серозно-гнойное отделяемое.

В ходе консилиума был установлен клинический диагноз: Основной – 1. Сепсис, тяжелое течение, вызванный *S. aureus*. Инфекционный эндокардит, вторичный с поражением трикуспидального, митрального клапанов, ассоциированный с внутривенным введением наркотических препаратов. 2. Постинъекционные флегмоны левой и правой голеней, правого плеча. Осложнение основного: Н II А. ХСН ФК 2. Правосторонняя верхнедровая пневмония, ДН 1. Фоновое заболевание (по заключению врача-инфекциониста): ВИЧ-инфекция, стадия требует уточнения. Хронический гепатит С, умеренной активности.

По результатам консилиума пациент на 3-и сутки от момента госпитализации был переведен в отделение реанимации. В схему лечения была включена инфузионная терапия кристаллоидными растворами в объеме ЖП+ЖТПП, общим объемом жидкости 3–3,5 л/сут. В первые сутки ЦВД – 0 – +1 см H₂O. На 3 сутки и далее ЦВД +10–12 см H₂O без тенденции к снижению. В схему лечения также включен ванкомицин 1,0 внутривенно 2 раза в сутки, метронидазол 500 мг внутривенно 2 раза в сутки, омепразол 20 мг в сутки, хлорпротиксен 50 мг 1 раз в сутки на ночь.

По результатам обследования дополнительно было установлено: ЭКГ – ритм синусовый, отклонение ЭОС вправо. ЭХО-КГ – Размеры сердца в норме. Регургитация на митральном клапане 1 степени, на трикуспидальном клапане 1 степени. Наличие вегетаций на клапанах сомнительно. УЗИ органов брюшной полости – гепатоспленомегалия. Диффузные изменения печени. На рентгенограммах ОГК с интервалом 5–6 дней определялась одиночная округлая тень с нечетким контуром во 2 сегменте правого легкого до 3 см. По результатам осмотра фтизиатра был установлен воспалительный неспецифический воспалительный процесс в верхней доле правого легкого. Анализ на КУБ трехкратно – отрицательный. «БК» не обнаружены.

На 5 сутки к лечению был добавлен меропенем 1,0 внутривенно 3 раза в сутки (с переходом на четырехкратное введение на 7–14 сутки). Отменен метронидазол. К лечению также был добавлен флуконазол 100 мг 2 раза в сутки, зидолам и эстива-600 в качестве базисной антиретровирусной терапии. С целью купирования болевого синдрома, а также с заместительной целью на 5 сутки также был назначен трансдермальный пластырь (система ТДС) «Дюрогезик» 25 мкг/ч 1 раз в 3 дня. По результатам назначения болевой синдром вне перевязок был купирован через 5 часов после назначения и не повторялся до перевода в из ОАР.

На 12 сутки пребывания с стационаре (9 в ОАР) в коагулограмме установлено: АЧТВ – 49,8 с, ПТИ – 0,86, МНО – 1,89, фибриноген А – 2,8 г/л. В ОАК: лейкоциты – $8,5 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 7%, Нв – 77 г/л, Эр – $2,05 \cdot 10^{12}$ /л. В биохимическом анализе крови общий белок 43,4 г/л, альбумин – 19,2 г/л. Пациенту была назначена гемотрансфузия одноклассной одноклассной эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы. На следующие сутки была проведена трансфузия альбумина 20% – 100 мл.

Таким образом, за время пребывания в ОАР лечебная схема включала в себя антибактериальную терапию, инфузионно-трансфузионную терапию по показаниям, ежедневные перевязки под общей анестезией с санацией гнойных очагов, гепатопротекторы и профилактику острого язвообразования.

На 12–13 сутки пребывания в отделении реанимации (15–16 в стационаре) состояние пациента средней степени тяжести. Пациент в сознании, адекватен, ориентирован. АД – 120/60 мм рт. ст. ЧСС = Ps = 86/мин. На ЭКГ-мониторе синусовый ритм. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные, слабый диастолический шум в проекции трикуспидального клапана. Раны очистились, гранулирующие. Гнойного отделяемого нет. Диурез достаточный. Моча обычного цвета. Лабораторно: лейкоциты – $5,2 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 2%, сегментоядерные – 54%, лимфоциты – 27%, моноциты – 17%, Нв – 100 г/л, Эр – $3,57 \cdot 10^{12}$ /л, Тр – $250 \cdot 10^6$ /л. БАК – общий белок 69,86 г/л, альбумин – 24,39 г/л, мочевины – 5 ммоль/л, креатинин – 71,96 мкмоль/л, С-РБ – 48,63 ЕД, На – 139 ммоль/л, К – 4,5 ммоль/л, Сl – 103,03 ммоль/л. Коагулограмма: АЧТВ – 26,8 сек, протромбиновое время – 16,46 ПТИ – 0,86, МНО – 1,26, фибриноген А – 5,1 г/л. На 15 сутки пребывания в ОАР пациент в стабильном состоянии переведен в хирургическое отделение. На 23 сутки пребывания в стационаре выписан на амбулаторное лечение.

Таким образом, анализ результатов лечения сепсиса позволяет сделать вывод о том, что терапия этой тяжелой патологии должна быть комплексной. В самом начале заболевания принципиальное значение имеет ликвидация первичного очага инфекции и антибактериальная терапия с использованием антибиотиков широкого спектра действия. В дальнейшем на первый план выступает необходимость интенсивного лечения, направленного на восстановление нарушенного гомеостаза организма. Представленные рекомендации не идеальны, но позволяют обеспечить определенный стандарт терапии больных с сепсисом, что может улучшить клинический исход.

Литература

1. Еременко, Ю. Г., Дорохин К. М., Шапель И. А., Парфенов А. Н., Мельниченко Е. Н. // Диагностика и лечение сепсиса. «Здравоохранение». – 2000. – № 12. – С. 45–48.
2. Еременко, Ю. Г., Шапель И. А., Виноградов С. В., Якубцевич Р. Э. // Пути снижения летальности при сепсисе. «Медицинская панорама». – 2001. – С. 7–10.

3. Завада, Н. В. Хирургический сепсис / Н. В. Завада, Ю. М. Гаин, С. А. Алексеев. – Минск: ООО «Новое знание», 2003. – 8 с.

4. Макарова, Н. П. Синдром эндогенной интоксикации при сепсисе / Н. П. Макарова, И. Н. Коничева // Анестезиология и реаниматология. – М.: Медицина, 1995. – № 6. – С. 4–8.

5. Прасмыцкий, О. Т., Грачев С. С. К вопросу о переливании коллоидных растворов при инфузионной терапии / «Медицинский журнал». – 2015. – № 1. – С. 39–46.

6. Савельев, В. С. Абдоминальная хирургия: клиника, диагностика, антимикробная терапия / В. С. Савельев, Б. П. Гельфанд. – М.: Литера, 2006. – С. 3–7.

7. Савельев, В. С. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностические концепции и лечение. Патологоанатомическая диагностика / В. С. Савельев, Б. П. Гельфанд. – М.: Литера, 2006. – 20 с.

8. Angus, D. C., Wax, R. S. Epidemiology of sepsis: an update / Critical Care Medicine. – 2001. – Vol. 29. – P. S109–S116.

9. Bayer, O., Reinhart K., Kohl M. et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: a prospective sequential analysis / Critical Care Medicine. – 2012. – Vol. 40. – P. 2543–2551.

10. Bone, R., Balk R., Cerra F. et al. // American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101 (6): 1644–1655.

11. Bone, R., Balk R., Cerra F. et al. // American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Critical Care Medicine. – 1992. – № 20 (6). – P. 864–874.

12. Cohen, J., Abraham E. Microbiologic findings and correlations with serum tumor necrosis factor-alpha in patients with severe sepsis and septic shock. / The Journal of Infectious Diseases. – 1999. – Vol. 180. – P. 116–121.

13. De Backer, D., Aldecoa C., Njimi H., Vincent J.-L. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: A meta-analysis / Critical Care Medicine. – 2012. – Vol. 40. – P. 725–730.

14. Dellinger, R. Phillip, Levy Mitchell M., Rhodes Andrew B. S. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 / Critical Care Medicine. – 2013. – Vol. 41. – P. 580–637.

15. Fredriksson, K., Rooyackers O. Mitochondrial function in sepsis: respiratory versus leg muscle / Critical Care Medicine. – 2007. – Vol. 35. – S449–S453.

16. Gaijeski, D. F., Edwards J. M., Kallan M. J., Carr B. G. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. / Critical Care Medicine. – 2013. – Vol. 41. – P. 167–174.

17. Gattas, DJ, Dan A, Myburgh J, et al. Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systemic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. Intensive Care Med. 2013.

18. Glass, Todd F., Knapp Jason B. S., Amburn Philip et al. Use of artificial intelligence to identify cardiovascular compromise in a model of hemorrhagic shock / Critical Care Medicine. – 2004. – Vol. 32. – P. 450–456.

19. Haase, N., Perner A., Hennings L. I. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38–0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. – BMJ. – 2013. – P. 1839

20. Ibsen, M., Perner A. Perioperative treatment of patients with sepsis. / Current opinion in anaesthesiology. – 2013. – Vol. 26:3. P. 348–353.

21. Kopterides, P., Siempos I. I., Tsangaris I., Tsantes A., Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systemic review and meta-analysis

□ **Обзоры и лекции**

of randomized controlled trials / *Critical Care Medicine*. – 2010. – Vol. 38. – P. 2229–2241.

22. *Lauzier, F., Cook D., Griffith L., Upton J., Crowther M.* Fresh frozen plasma transfusion in critically ill patients / *Critical Care Medicine*. – 2007. – Vol. 35. – P. 1655–1659.

23. *Levy, M. M., Dellinger R. P., Townsend S. R. et al.* The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis / *Critical Care Medicine*. – 2010. – Vol. 38. – P. 367–374.

24. *McClave, S. A., Martindale, R. G., Vanek, V. W. et al.* Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A. S. P. E. N.) / *J Parent Ent Nutr*. – 2009. – Vol. 33. – P. 277–316.

25. *Messmer, K. F. W* Blood rheology factors and capillary blood flow. In: *Gutterierrez G., Vincent J. L.*, eds. *Tissue oxygen utilization*. – Berlin: Springer-Verlag, 1991. – P. 103–113.

26. *Myburgh, J. A., Finfer S., Bellomo R., Billot L. et al.* Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care / *The New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 367. – P. 1901–1911.

27. *Napolitano L. M. et al.* Clinical practice guideline: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care / *Critical Care Medicine*. – 2009. – Vol. 37. – P. 3152–3157.

28. *Okamura Y., Yokoi H.* Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin Chim Acta*. – 2011. – 412 (23–24). – P. 2157–61.

29. *Opal, S. M., Cohen, J.* Clinical Gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from Gram-negative bacterial sepsis? / *Critical Care Medicine*. – 1999. – Vol. 27. – P. 1608–1616.

30. *Ranzani, O. T., Ferrer M., Esperatti M., Giunta V. et al.* Association between systemic corticosteroids and outcomes of intensive care unit-acquired pneumonia / *Critical Care Medicine*. – 2012. – Vol. 40. – P. 2552–2561.

31. *Rivers, E., Nguyen B., Havstad S. et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock / *The New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 345. – P. 1368–1377.

32. *Rubulotta, F., Marshall J. C., Ramsay G., Nelson D., Levy M., Williams M.* Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis / *Critical Care Medicine*. – 2009. – Vol. 37. – P. 1329–1335.

33. *Slama T. G.* Gram-negative antibiotic resistance: there is a price to pay / *Critical Care*. – 2008. – Vol. 12 (Suppl 4). – S4.

34. *Vincent J. L. et al.* Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study / *Critical Care Medicine*. – 2006. – Vol. 34. – P. 344–353.

Поступила 4.06.2015 г.